



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation<sup>4</sup> :</b>  <b>A61L 27/00, A61K 6/06</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 86/ 01726</b>  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 27. März 1986 (27.03.86)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP85/00437 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 27. August 1985 (27.08.85) <b>(31) Prioritätsaktenzeichen:</b> P 34 33 210.3 <b>(32) Prioritätsdatum:</b> 10. September 1984 (10.09.84) <b>(33) Prioritätsland:</b> DE <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG[DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-6100 Darmstadt (DE). <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) :</b> SCHEICHER, Hans [DE/DE]; Rondell Neuwittelsbach 4, D-8000 München 19 (DE). <b>(74) Gemeinsamer Vertreter:</b> MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG; Frankfurter Strasse 250, D-6100 Darmstadt (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.          Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
<b>(54) Title:</b> MATERIAL CONTAINING CARBONATE APATITE AND USE OF CARBONATE APATITE FOR IMPLANTS <b>(54) Bezeichnung:</b> CARBONATAPATIT ENTHALTENDES MITTEL UND DIE VERWENDUNG VON CARBONATAPATIT FÜR IMPLANTATE <b>(57) Abstract</b> <p>A description is given of a means for filling in bone and tooth defects, for bone constructions, for bone contact layers and for bone and tooth root replacement which contains carbonate apatite, if necessary with body-compatible additives and/or thinners. Furthermore a description is given of the use of carbonate apatite for the filling in of bone and tooth defects, bone construction, bone contact layers, as a bone and tooth root replacement and an implant body which consists entirely or partly of carbonate apatite or of a material known for implant bodies and is entirely or partly coated with a layer of carbonate apatite.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Mittel zur Füllung von Knochen- und Zahndefekten, zum Knochenaufbau, für Knochenkontaktschichten und für Knochen und Zahnwurzelersatz, welches Carbonatapatit gegebenenfalls zusammen mit körperversträglichen Zusatzstoffen und/oder Verdünnungsmitteln enthält. Weiterhin wird die Verwendung von Carbonatapatit zur Füllung von Knochen- und Zahndefekten, zum Knochenaufbau, für Knochenkontaktschichten, als Knochen- und Zahnwurzelersatz und ein Implantatkörper, der vollständig oder teilweise aus Carbonatapatit besteht oder der aus einem für Implantatkörper bekannten Material besteht und vollständig oder teilweise mit einer Schicht aus Carbonatapatit überzogen ist, beschrieben.</p>		

### **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	ML	Mali
AU	Australien	GA	Gabun	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BE	Belgien	HU	Ungarn	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	IT	Italien	NO	Norwegen
BR	Brasilien	JP	Japan	RO	Rumänien
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
DE	Deutschland, Bundesrepublik	LU	Luxemburg	TD	Tschad
DK	Dänemark	MC	Monaco	TG	Togo
FI	Finnland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika

# Carbonatapatit enthaltendes Mittel und die Verwendung von Carbonatapatit für Implantat

Die Erfindung betrifft ein Mittel zur Füllung von Knochendefekten, zum Knochenaufbau, für Knochenkontaktschichten und für den Knochen- und Zahnwurzelersatz, die Verwendung von Carbonatapatit und Implantatkörper.

5

Durch die schnelle Entwicklung der Chirurgie sind heute Operationen an Knochen und Gelenken möglich, die vor einiger Zeit noch undenkbar waren. Beispielsweise kann man heute Zysten, Knocheneiterherde und Malignome operativ aus Knochen entfernen. Dabei entstehen in dem Knochen Defekte, die ausgefüllt werden müssen, da sie durch die normalen Knochenreparaturvorgänge nicht mehr überbrückt werden können. Derartige Defekte können teilweise ein Volumen bis 600 cm<sup>3</sup> aufweisen und müssen wieder gefüllt werden. Auch bei der Behandlung von Zähnen entstehen Hohlräume, die wieder gefüllt werden müssen.

Man verwendet zum Füllen derartiger Kavitäten Knochenersatzmaterialien in flüssiger, pastöser oder fester Form als Granulat oder Implantatkörper. Sind die zu füllenden Kavitäten nicht allzu groß, so sollen die Knochenersatzmaterialien die Hohlräume im Knochen vorübergehend ausfüllen und dem Körper ermöglichen, im Laufe der Zeit den Defekt selbst wieder mit lebendem Knochenmaterial zu überbrücken. Dabei kann das Knochenersatzmaterial entweder umwachsen werden und reizlos liegen bleiben oder vom lebenden Knochen langsam aufgelöst und ersetzt werden.

Bei der Füllung größerer Hohlräume mit Knochenersatzmaterial muß man ein mit den Knochen verträgliches Material verwenden. Als solches Material werden körpereigen oder körperfremde Knochenteile oder Granulate aus Hydroxylapatit eingesetzt. Das körpereigene Knochenmaterial steht nur in sehr begrenztem Umfang zur Verfügung,

und zu seiner Gewinnung sind zusätzliche chirurgisch Eingriff erforderlich. Körperfremde, z.B. tierisch, Knochenmaterialien müssen, um Abstoßungsreaktionen zu vermeiden, von allen Antigenen befreit werden, was in der Praxis nur teilweise gelingt.

5

Bei der Verwendung von Hydroxylapatit tritt eine Reizung des umliegenden Knochenmaterials auf. Es besteht daher ein Bedarf für ein Material, welches in flüssiger, pastöser oder fester Form zum Füllen von Kavitäten in Knochen, das heißt zur Füllung von Knochendefekten, verwendet werden kann.

Bei chirurgischen Eingriffen werden oft Knochenimplantate eingesetzt. Knochenimplantate sind Teile, die in die Knochen des Körpers eines Empfängers eingepflanzt werden und dauerhaft Skeletteile oder auch Zahnwurzeln ersetzen. Die äußere Schicht des Knochenimplantats, die mit dem lebenden Lagerknochen in Berührung kommt, wird als Knochenkontaktschicht bezeichnet. Als Knochenimplantate und als Knochenkontaktschichten sind derzeit Metalle, wie beispielsweise Edelstähle, Edelmetalle, Titan, keramische Materialien, wie beispielsweise Aluminiumoxid, Glaskeramik, Hydroxylapatitkeramik und Kunststoffe gebräuchlich.

25

Nach der Gewebeverträglichkeit werden diese Stoffe in biokompatible und bioaktive eingeteilt. Die biokompatiblen Stoffe werden vom Körper auf Dauer ohne Abstoßung toleriert. Die bioaktiven Stoffe wachsen wie körpereigenes Gewebe fest ein, wobei die chemische Zusammensetzung, die Oberflächenstruktur und die mechanischen Eigenschaften die Gewebeverträglichkeit bestimmen.

30

Die Metalle und manche Keramikmaterialien, wie beispielsweise Aluminiumoxidkeramik, sind biokompatibel. Im Körper

35

findet statt ein Einscheidung durch Bindegewebe statt. Diese Bindegewebsschicht ermöglicht einen einigermaßen festen Halt des Implantats, jedoch keine kraftschlüssige Verbindung zum mineralischen Gerüst des Lagerknochens.

5

Wegen der fehlenden primären Integration in den Lagerknochen kann ein solches biokompatibles Implantat nur gering mechanisch belastet werden, da es sonst zu immer weiterer Verschlechterung des Haltes, verbunden mit  
10 Schmerzen und schließlich dem Verlust des Implantats, kommt. Dies zeigt sich beispielsweise bei den stets stark belasteten Hüftgelenksprothesen, bei denen heute schon mehr als ein Viertel der Operationen wegen der Lockerung eines früher eingesetzten Implantats durchgeführt wird.  
15

Zur dauerhaften mechanischen Verankerung biokompatibler Implantate im Knochen sind daher zusätzlich Unterschnidungen, wie beispielsweise Gewinde, nötig. Ungeklärt  
20 ist bei allen metallischen Implantaten die Frage, ob diese giftige Metallionen an die Umgebung abgeben und so langfristig negative Wirkungen zeigen können.

Auch bei der Verwendung von Knochenzement kommt es trotz  
25 des zunächst besseren mechanischen Verbunds mit dem Lagerknochen mit einiger Verzögerung zu der geschilderten Lockerung.

Bei bioaktiven Materialien wächst das Knochenmaterial  
30 nach einiger Zeit direkt auf. Die besten Eigenschaften unter den bekannten Materialien zeigt hier Hydroxylapatit, der nach einer nur wenige Wochen dauernden Phase geringer Reizerscheinungen, die sich mikroskopisch durch Riesenzellen um das Implantat nachweisen lassen, ohne  
35 Zwischenschicht in den Lagerknochen integriert wird.

Bioaktive Materialien sind in der Regel schwer zu bearbeiten und mechanisch weniger stabil als die biokompatiblen Metalle oder Keramiken.

- 5 Man ist daher dazu übergegangen, kombinierte Implantate aus biokompatiblen Kernen, wie beispielsweise Titan, Edelstahl und Aluminiumoxid mit bioaktiven Oberflächenbeschichtungen zu verwenden (vgl. DE-PS 28 40 064). Eine solche kombinierte Implantatkonstruktion kann wesentliche  
10 Vorteile bringen, da hier hohe mechanische Festigkeit komplex geformter Implantate und schnelle und feste Verbindung mit dem Lagerknochen vereinigt werden. Es treten auch bei derartigen Implantaten mit den bisher bekannten bioaktiven Beschichtungen nach dem Einsetzen Reizerscheinungen auf, die jedoch nach einiger Zeit abklingen.  
15 Es besteht somit ein großer Bedarf nach einem Material, welches zur Herstellung von Implantaten oder zur Herstellung von Knochenkontaktschichten für Implantate verwendet werden kann und die erforderlichen bioaktiven und  
20 biomechanischen Eigenschaften aufweist.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Mittel zur Füllung von Knochendefekten, zum Knochenaufbau, für den Knochen- und Zahnwurzelersatz und für  
25 Knochenkontaktschichten zur Verfügung zu stellen, welches ohne oder mit nur äußerst geringen Reizerscheinungen schnell und fest mit dem Knochen verwächst.

Erfindungsgemäß soll ein Mittel zur Verfügung gestellt werden, welches, wenn es als Füllung von Knochendefekten, zum Knochenaufbau und als Knochen- und Zahnwurzelersatz  
30 verwendet wird, keine Abstoßungsreaktionen ergibt und das unbegrenzt zur Verfügung steht. Das Mittel soll ohne Reizphase einwachsen und den lebenden Knochen ersetzen bzw. durch lebende Knochen ersetzt wird.  
35

Erfindungsgemäß soll ein Mittel zur Verfügung gestellt

werden, bei dem eine Verkürzung der beobachteten Reizphase und eine Beschleunigung der Knocheneinlagerung möglich ist, wenn es als Knochenkontaktschicht verwendet wird, so daß bioaktive Implantate mit höchst möglicher Erfolgsquote für den Patienten eingesetzt werden können. Eine wesentlich verkürzte Einheilphase bedeutet für den Patienten, daß er die entsprechenden Körperteile früher mechanisch belasten kann, wodurch auch das Operationsrisiko vermindert wird.

10

Gegenstand der Erfindung ist ein Mittel zur Füllung von Knochen- und Zahndefekten, zum Knochenaufbau, für Knochenkontaktschichten und für Knochen- und Zahnwurzelersatz, das dadurch gekennzeichnet ist, daß es Carbonatapatit gegebenenfalls zusammen mit körperverschträglichen Zusatzstoffen und/oder Verdünnungsmitteln enthält.

15

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung von Carbonatapatit zur Füllung von Knochen- und Zahndefekten, zum Knochenaufbau, für Knochenkontaktschichten, als Knochenersatz und als Zahnwurzelersatz.

20

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Implantatkörper, der dadurch gekennzeichnet ist, daß er vollständig oder teilweise aus Carbonatapatit besteht oder daß er aus einem für Implantatkörper bekannten Material besteht und vollständig oder teilweise mit einer Schicht aus Carbonatapatit überzogen ist.

25

Überraschenderweise wurde gefunden, daß Carbonatapatit oder carbonathaltige Apatite mit dem Knochen im Körper eine feste Bindung eingehen, ohne daß eine Phase langer Reizerscheinungen auftritt. Carbonatapatite zeigen für das Aufwachsen von Knochenmineral im Körper verbesserte Eigenschaften im Vergleich mit Hydroxylapatit. Dies ist vermutlich auf ihre chemischen und kristallstrukturellen

30

35

Eigenschaften zurückzuführen.

Die angestellten Untersuchungen lassen den Schluß zu, obgleich dies keine Beschränkung auf irgendeine Theorie sein soll, daß die anfänglichen Reizerscheinungen und das verzögerte Einwachsen von Hydroxylapatit im Knochen als eine chemische Umwandlung der Implantatoberfläche zu deuten ist. Hydroxylapatit wird im carbonathaltigen Milieu des Knochens vermutlich oberflächlich carbonatisiert, das heißt in Carbonatapatit umgewandelt, bevor eine Ablagerung von Knochenmineral am Implantat erfolgen kann. Durch das erfindungsgemäße Material wird diese Phase übersprungen. Ein Implantat mit einer Oberfläche aus Carbonatapatit kann also schneller und fester im Knochen einwachsen. Die Kristallstruktur des Carbonatapatits weicht von der des Hydroxylapatits ab. Ein epitaktisches Aufwachsen von Knochenmineral auf das Implantat und damit auch eine feste kristalline Verbindung wird also gefördert, wenn das Implantat als Wirtsgitter schon Carbonatapatit-Kristalle bietet.

Bei Tierversuchen, in denen Implantate mit Carbonatapatit-Oberflächen im Femur von Ratten eingesetzt wurden, konnte schon nach einer Woche eine feste Verbindung zum Lagerknochen beobachtet werden. Dies war überraschend und hat nicht nahegelegen. Das rasche Anwachsen des Implantats ist auch für den langfristigen Erfolg von Bedeutung, da schon geringe Bewegungen bei mechanischer Belastung zu einer Umkleidung des Implantats mit Bindegewebe führen, die ein direktes Aufwachsen von Knochenmaterial dauerhaft verhindert. Durch eine Oberflächenbeschichtung mit dem erfindungsgemäßen Material wird damit eine frühere Belastbarkeit und eine bessere Prognose des Implantats gegenüber Implantaten aus den bisherigen üblichen Materialien gewährleistet.

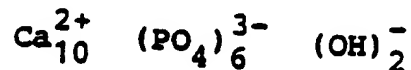


Erfindungsgemäß wird ein carbonatapatithaltiger Apatit, der vereinfacht als Carbonatapatit bezeichnet wird, verwendet. Es ist ein komplexes Calcium-Phosphat-Carbonat-Salz, mit einer chemischen Struktur analog der von Hydroxylapatit.

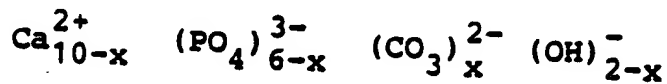
Grundsätzlich kann man gemäß der vorliegenden Erfindung irgendwelchen bekannten Carbonatapatit verwenden. Der Carbonatapatit kann auch Hydroxylapatit enthalten. Wesentlich ist, daß der Gehalt an Carbonationen gegenüber der chemischen Stammsubstanz aller Apatite, dem Hydroxylapatit, die funktionell wesentliche und quantitativ größte Abweichung bei dem erfindungsgemäßen Material darstellt. Aus technischen Gründen sind chemisch ganz reine Carbonatapatite nicht herstellbar. Geringe Verunreinigung mit anderen Ionen, insbesondere Hydrogenphosphat, sind unvermeidlich und zum Teil auch, wegen der angestrebten Ähnlichkeit mit dem Knochenmineral, wünschenswert.

Der Begriff Carbonatapatit ist auch in der wissenschaftlichen Literatur nicht einheitlich. Im folgenden werden daher die chemischen Formeln der Kristalleinheitszelle verschiedener Apatite aufgeführt:

#### I. Hydroxylapatit:



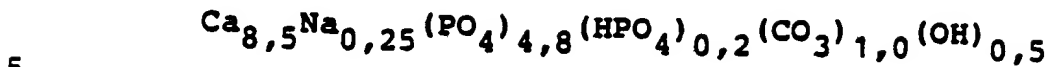
#### II. Carbonatapatit:



wobei gilt:  $0 < x \leq 2$

Der Wert x bestimmt den Grad der Carbonatisierung, dieser soll etwa dem Carbonatgehalt des natürlichen

Knochenminerals entsprechen, dessen Zusammensetzung angenähert

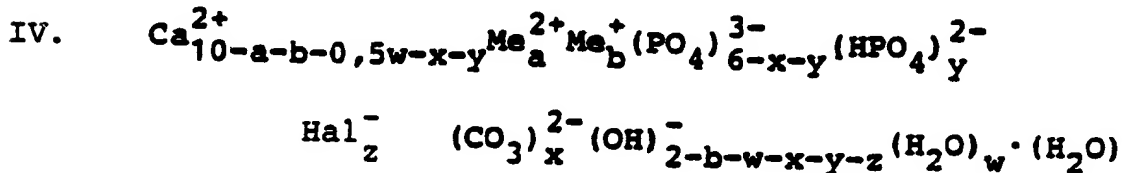


lautet. Der Wert von x liegt zwischen 0,2 und 2, vorzugsweise zwischen 0,6 und 1,6, besonders bevorzugt zwischen 0,9 und 1,2.

### 10 III. Carbonatapatit:



15 worin x die Anzahl der Carbonationen bedeutet und den oben unter I. angegebenen Wert besitzt und y die Anzahl der Hydrogenphosphationen bedeutet und einen Wert von 0 bis 1,8, vorzugsweise 0,05 bis 0,8, besitzt.



25 Carbonathaltige Apatitstruktur mit den häufigsten und wichtigsten Fremdionen, wobei Hal für Halogene (Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise Fluor und Chlor, besonders bevorzugt Fluor) steht und Me für Metallionen steht. Bedeutung hat besonders  $\text{Na}^+$  als einwertiges Metallion und  $\text{F}^-$  zur Verbesserung der Langzeitstabilität. Die in Formel IV der Vollständigkeit halber angegebene Adsorption von Wassermolekülen ist bei 30 allen Apatitstrukturen möglich und wird im allgemeinen bei der chemischen Beschreibung der Kristalleinheitszelle außer Betracht gelassen.

35 a bedeutet die Anzahl der zweiwertigen Metallionen und steht für 0 bis 9,8, vorzugsweise 0 bis 4,0, besonders b bevorzugt für 0 bis 0,6,

- b bedeutet die Anzahl der einwertigen Metallionen und steht für 0 bis 1,8, vorzugsweise 0 bis 1,0, besonders bevorzugt für 0,05 bis 0,5,
- 5 w bedeutet die Anzahl der in das Kristallgitter integrierten Wassermoleküle und steht für 0 bis 1,8, bevorzugt für 0 bis 0,6,
- x bedeutet die Anzahl der Carbonationen und steht für 0,2 bis 2, vorzugsweise für die unter II. angegebenen Werte,
- 10 y bedeutet die Anzahl der Hydrogenphosphationen und steht für 0 bis 1,8, vorzugsweise 0 bis 0,5,
- z bedeutet die Anzahl der Halogenionen und steht für einen Wert von 0 bis 1,8.
- 15 Beispiele für einwertige Metallionen sind Alkalimetalle und Silber. Beispiele für zweiwertige Metallionen sind  $Mg^{2+}$ ,  $Pb^{2+}$ ,  $Sr^{2+}$ ,  $Ge^{2+}$  und  $Si^{2+}$ .

Erfindungsgemäß wird besonders bevorzugt der oben unter II.  
20 angegebene Carbonatapatit verwendet.

Bei einem im folgenden erläuterten Verfahren zur Darstellung des Carbonatapatits fällt ein Produkt an, welches aus Kügelchen oder Perlen besteht, die im Inneren aus Hydroxylapatit bestehen und außen mit  
25 einer dünnen Carbonatapatitschicht überzogen sind. Ein derartiges Produkt ist erfindungsgemäß besonders gut geeignet. Wenn in der vorliegenden Anmeldung von Carbonatapatit gesprochen wird, sollen daher darunter Produkte verstanden werden, wie sie oben unter II., III. und IV. aufgeführt wurden.

30 Das erfindungsgemäße Carbonatapatit enthaltende Mittel kann gegebenenfalls körperverschträgliche Zusatzstoffe und/oder Verdünnungsmittel, physiologische Salzlösungen und/oder Medikamente und/oder Hormone enthalten. Der Gehalt an diesen Stoffen richtet sich jeweils nach der  
35 Anwendung, und die Verwendung dieser Stoffe ist dem Fachmann geläufig. Man kann all diese körperverschträglichen Zusatzstoffe und Verdünnungsmittel verwenden, wie sie bereits jetzt auf den genannten Gebieten eingesetzt werden.

Beispiele für organische Bindemittel sind Acrylate, wie Polymethylmethacrylatknochenzemente, andere polymerisierbare Kunststoffe, wie Polyester, gelierfähige Polysaccharide, wie Agarose, Gelatine, vernetzende Polypeptide, wie Fibrinkleber.

Beispiele für anorganische Bindemittel sind Silicate, wie Gläser, keramische Massen, hydraulische Bindemittel, wie Zemente, sowie Silicone.

10

Als Beispiele für Salzlösungen können Kochsalzlösung, Ringerlösung und Bicarbonatlösung, als Beispiele für Medikamente Antibiotika, Carnosin, Heparin, Hyaluronidase, kolloidales Silber oder ein Silbersalz und als Beispiel für Hormone anabole Steroide, Calcitonin, Parathormon und Wachstumshormon (STH) genannt werden.

Das erfindungsgemäße Mittel kann je nach der Anwendung 1 bis 100 Gew.-% Carbonatapatit enthalten. Das oben erwähnte Produkt, welches aus Hydroxylapatit mit einer Haut aus Carbonatapatit besteht und das erfindungsgemäß bevorzugt bei bestimmten Anwendungen, wie sie im folgenden erläutert werden, eingesetzt wird, enthält beispielsweise nur sehr wenig Carbonatapatit. Enthält das erfindungsgemäße Mittel 100% Carbonatapatit, so wird es als solches verwendet, oder es kann vom Arzt, beispielsweise dem Chirurgen, mit Eigenblut oder wässrigen Lösungen verdünnt und dann eingesetzt werden. Das erfindungsgemäße Mittel kann in flüssiger oder fester Form vorliegen, und der Zusammensetzung sind keinerlei Grenzen gesetzt.

Die genaue Zusammensetzung des erfindungsgemäßen Mittels richtet sich nach der beabsichtigten Verwendung und kann vom Fachmann leicht festgelegt werden.

35

Das erfindungsgemäße Mittel kann in flüssiger Form als Suspension oder Dispersion, in pastöser Form oder in fester Form, in Form eines Granulats oder als feines

Pulver vorliegen.

Enthält das erfindungsgemäße Mittel reinen Carbonatapatit, der gegebenenfalls, wie oben ausgeführt, 5 Hydroxylapatit enthalten kann, so kann dieser als solcher zur Oberflächenbeschichtung von Implantaten verwendet werden, oder er kann beispielsweise mit Eigenblut oder physiologischer Salzlösung oder mit sterilem Wasser vor der Anwendung vermischt 10 und dann eingesetzt werden. Liegt das erfindungsgemäße Mittel in flüssiger oder pastöser Form vor, so kann es mit Hilfe von Spritzen etc., wie es dem Fachmann geläufig ist, eingesetzt werden.

15

Die Herstellung des carbonathaltigen Apatits kann beispielsweise nach einem der folgenden Verfahren erfolgen.

- 20 1. Carbonatapatit kann durch Ionenaustausch aus Hydroxylapatit in carbonathaltigen wässrigen Suspensionen gewonnen werden.

Man verwendet hierbei Suspensionen von synthetischem 25 oder aus geglühtem Knochen gewonnenen Hydroxylapatitpulver. Die Geschwindigkeit der Carbonatisierung nimmt mit der Temperatur und der Carbonatkonzentration zu. Das Verfahren wird daher bevorzugt in heißen Lösungen mit hohem Carbonatgehalt, beispielsweise bei 30 Reaktionstemperaturen von 20 bis 100°C, vorzugsweise bei 80 bis 100°C, durchgeführt. Das Carbonat wird vorzugsweise in Form der Kalium- und/oder Natriumsalze (als Carbonat oder Bicarbonat) in die Lösung eingebracht.

35

Als Ausgangsmaterial zur Gewinnung des Carbonatapatits wird bevorzugt sehr feinkristalliner Hydroxylapatit mit hoher spezifischer Oberfläche, vorzugsweise feinkristalliner synthetischer Hydroxylapatit oder Hydroxylapatit aus tierischem Material, wie er z.B. nach dem in der DE-PS 28 40 064 beschriebenen Verfahren gewonnen wird, eingesetzt.

Vorzugsweise wird bei diesem Verfahren gerührt. Die Reaktionsdauer hängt von der verwendeten Temperatur und Konzentration der Carbonatlösung ab und liegt im Bereich von 10 Minuten bis 24 Stunden.

Bei der Verwendung dieser Ausgangsmaterialien ist jedoch immer mit mehr oder weniger großen verbleibenden Kernen aus Hydroxylapatit zu rechnen. Man erhält im allgemeinen Kristalle in Form von Pulverteilchen mit einer Außenschichtstärke von nur ca. 0,5 bis 2 nm aus Carbonatapatit und verbleibenden Kernen aus Hydroxylapatit. Chemisch reiner Carbonatapatit ist nach diesem Verfahren nicht herstellbar. Das bei diesem Verfahren erhaltene Produkt ist erfindungsgemäß besonders für Knochenkontaktschichten bevorzugt.

2. Reine Carbonatapatit-Kristalle können direkt aus Calcium-Phosphat-Carbonat-Lösungen ausgefällt werden.

Dabei gibt man zu siedenden wässrigen carbonat- und phosphathaltigen Lösungen mit dem gewünschten Carbonat/Phosphat-Verhältnis Calcium, z.B. in Form seines Nitrats, hinzu. Das Verhältnis Carbonat/Phosphat muß in der Lösung höher sein als das im Kristall gewünschte. Der höchstmögliche Quotient 0,5 im Kristall wird bei 2:1 in der Lösung erreicht. Konzentration 0,01 - 10,0 molar.

Vorzugsweise erfolgt die Zugabe des Calciumsalzes tropfenweise, indem man beispielsweise in wässriger

Calciumnitratlösung hinzutropft. Das Carbonat und das Phosphat werden vorzugsweise in Form ihrer Kalium- und/oder Natriumsalze in die Ausgangslösung eingebracht.

5 Um den Einfluß von Hydrogenphosphationen gering zu halten, soll die Reaktion im stark alkalischen Bereich, z.B. bei einem pH im Bereich von 12 bis 14, vorzugsweise bei pH 13, stattfinden.

10 Nach dem Zusetzen des Calciums läßt man die Lösung zur Ausfällung einige Stunden bei 20 bis 100°C, vorzugsweise bei 80 bis 100°C, stehen. Die entstehenden Carbonatkristalle werden dann abfiltriert, mit destilliertem Wasser gewaschen und in der Luft getrocknet.

15 Das bei diesem Verfahren erhaltene Produkt ist erfindungsgemäß für die Füllung von Knochendefekten bevorzugt.

20 3. Carbonatapatit kann auch durch Umsetzung von Hydroxylapatit in Pulverform mit Kohlendioxidgas hergestellt werden.

Bei diesem Verfahren wird Hydroxylapatit in Pulver-, Granulat- oder Festkörperform mit Kohlendioxidgas bei hoher Temperatur, beispielsweise bei 200 bis 1000°C, 25 vorzugsweise 400 bis 800°C, und bei hohem Druck von 10 bis 100 atü, vorzugsweise 15 bis 40 atü, einige Stunden bis mehrere Tage carbonatisiert. Die Reaktionszeit hängt von dem gewünschten Carbonatisierungsgrad ab. Dann wird in einer Kohlenstoffatmosphäre schnell auf 30 unter 200°C abgekühlt, z.B. durch Einfüllen von flüssigem Kohlenstoffdioxidgas. Die genauen Reaktionsbedingungen können vom Fachmann leicht bestimmt werden. Dieses Verfahren eignet sich insbesondere zur Herstellung von reinem Carbonatapatit.

35

Anhand der beigefügten Zeichnung n wird die Erfindung näher erläutert.

Figur 1 zeigt einen Knochen 1 mit einem Knochendefekt 2, der beispielsweise durch eine Operation bei der Entfernung einer bösartigen Geschwulst entstanden ist. In den Hohlraum 2 wird das erfindungsgemäße Material 3 eingefüllt und wächst dort fest. Der Knochen ist nach dem Festwachsen, was praktisch ohne Reizerscheinungen geschieht, wieder normal belastbar und verwendungsfähig, ohne daß der Patient Schmerzen hat. Gemäß dem in Figur 1 dargestellten Verfahren können auch Riesendefekte, beispielsweise Hohlräume mit einem Inhalt von 200 bis 800 cm<sup>3</sup>, ausgefüllt werden.

15 In Figur 2 ist eine andere Einsatzmöglichkeit des Carbonatapatits dargestellt. Gemäß Figur 2 kann die äußere Form eines Knochens abgeändert werden, indem man beispielsweise einen geschwundenen, zahnlosen Kieferknochen durchtrennt und nach dem sogenannten Sandwich-Verfahren mit einer Schicht Carbonatapatit unterfüttert. In Figur 2 bedeuten 1 den Knochen, 2 die Trennlinie und 3 das erfindungsgemäße Material. 4 ist eine aufgesetzte Vollprothese.

25 Die in Figur 3 dargestellte Ausführungsform dient insbesondere zum Aufbau von Knochen, beispielsweise bei Schwund von Kieferkämmen, oder in der plastischen Chirurgie zum Formen von Gesichtsknochen nach Verletzung oder Tumoroperation. Man kann in solchen Fällen die Knochenhaut lösen, eine Tasche bilden, in die gebildete Umhüllung den Carbonatapatit füllen und dadurch den Knochen aufbauen.

Figur 3 zeigt einen sagittalen Schnitt durch den Unterkiefer im Frontzahnbereich, dabei bedeuten 1 die Unterlippe, 2 den Knochen, 3 die ursprüngliche Kieferkontur mit Zahn, 4 die Schleimhaut und 5 das erfindungsgemäße Material.



Wie in Figur 4 dargestellt ist, ist es weiterhin möglich, in den Knochen 1, der einen Hohlraum 2 aufweist, einen Implantatkörper 4 einzusetzen. Der Implantatkörper 4 besteht aus einem Kern 5 und einer Knochenkontaktschicht 6 aus Carbonatapatit. Der Implantatkörper 4 ist an seiner Oberfläche mit Carbonatapatit beschichtet. Der Implantatkörper 4 kann aber auch vollständig aus Carbonatapatit bestehen.

10 In Figur 4 ist der erfindungsgemäße Einsatz von Carbonatapatit anhand einer Hüftgelenksendoprothese näher erläutert. Ein Schenkelhalsbruch mit ungünstig verlaufender Bruchlinie (Hüftknochen A, Schenkelknochen B) erfordert die chirurgische Versorgung mit einem künstlichen Gelenk-  
15 kopf C. Die Verbindung zum Lagerknochen erfolgt über ein Implantat, welches mit Carbonatapatit gemäß der vorliegenden Erfindung beschichtet ist.

Bei einer solchen Ausführungsform findet ein rascher, fester und dauerhafter Verbund zwischen Endoprothese und Knochen statt, der ausschlaggebend ist für den Erfolg des Eingriffs. Hüftgelenksoperationen sind für die Patienten sehr belastend. Das derzeit übliche Einkleben des Implantats mit Knochenzement ist verbesserungsbedürftig, und heute sind bereits, wie schon ausgeführt wurde, ein Viertel aller derartigen Hüftgelenkseingriffe Wiederholungsoperationen, die wegen der Lockerung der Endoprothese notwendig werden. Die überraschenderweise gefundene Verkürzung der Reizphase läßt eine Verminderung der Häufigkeit solcher Zweitoperationen erwarten.

In Figur 5 ist der zeitliche Verlauf des Einbaus von Carbonationen in Hydroxylapatit in Abhängigkeit von der Carbonatkonzentration und der spezifischen Oberfläche des Apatitpulvers dargestellt. In Figur 6 ist das IR-Spektrum des Carbonatapatits von dem gemäß Beispiel 3 erhaltenen Produkt dargestellt, und in Figur 7 ist das IR-Spektrum vom Säugetierknochen dargestellt.

Im folgenden wird der Einsatz des erfindungsgemäßen Mittels und die Verwendung des Carbonatapatits näher erläutert.

- 5 1. Verwendung von Carbonatapatit zur Füllung von Knochen- und Zahndefekten sowie zum Knochenaufbau.

#### 1.1 Lose Füllung

10 Carbonatapatit wird als lose Füllung in den Fällen verwendet, bei denen die Füllung nach der Einbringung keine mechanische Festigkeit haben muß, keinen primären Abschluß des Defekts gegen die Umgebung bilden muß sowie keinen oder nur geringen verformen-

15 den Kräften ausgesetzt ist und vorwiegend eine rasche Heilung bewirken soll.

#### Funktion

20 Das Mittel soll als vorübergehender Platzhalter im Defekt dienen und möglichst schnell von lebendem Knochen durchwachsen sowie später von diesem abgebaut und ersetzt werden. Wesentlich ist, daß das Einwachsen von normalem Narbengewebe verhindert wird

25 und die einwachsenden Knochenzellen ein günstiges Milieu, wie ausreichende Porosität, physiologische Zusammensetzung sowie knochenmineralähnliche feste Partikel, vorfinden, welche durch neu angelagertes Knochenmineral nur noch verbunden werden müssen, um

30 den Defekt knöchern zu überbrücken.

Je nach Lage und Größe des Defekts wird so die Wiederherstellung normal belastbaren Knochens überhaupt erst ermöglicht oder dramatisch von Jahren auf

35 Wochen verkürzt.

### Beispiel

Als Beispiel hierfür dienen die Auffüllung kleinerer Defekte, bei denen der verbleibende Knochen tragfähig ist oder durch andere Maßnahmen, wie Verplattung, Gipsverband, gehalten wird, wie Knochenzysten im Kiefer, Zahnfach nach Extraktion, paradontale Knochendefekte, ausgeräumte Knocheneiterherde (Osteomyelitis), Tumorbett im Knochen, Defekte bei Trümmerbruch (chirurgische Verbindung der Knochenteile mit Plattenosteosynthese) oder Knochenaufbau in "Sandwichtechnik", wie es beispielsweise in Figur 2 dargestellt ist.

Zu diesem Zweck wird ein Pulver oder Granulat von Carbonatapatit mit einer Partikelgröße von etwa 0,1 bis 2 mm verwendet. Das Mittel kann als Zusatzstoff für wässrige Medien, wie physiologische Puffer und Salzlösungen oder Eigenblut, und eventuell relativ weiche resorbierbare Bindemittel, wie Polysaccharide oder Polypeptide, enthalten. Der Zusatz muß ausreichen, um ein gasfreies Gemisch zu erzielen, ein geringer Überschuß ist zur leichteren Verarbeitung evtl. wünschenswert. Der Carbonatapatit besitzt beispielsweise eine rechnerische Dichte von  $3,4 \text{ g/cm}^3$ , eine Schüttdichte nach Partikelform und -größe von  $1,0 \text{ g/cm}^3$  bis  $3,0 \text{ g/cm}^3$  (Zusatzstoffe Dichte um  $1,0 \text{ g/cm}^3$ ).

Ein Mittel für diese Anwendung enthält beispielsweise 30 bis 80 Gew.-% Carbonatapatit und 70 bis 20 Gew.-% Zusatzstoffe der oben aufgeführten Art.

Als weitere Zusätze in geringer Menge kommen beispielsweise infektionshemmende, durchblutungsfördernde und knochenwachstumsfördernde Medikamente, Hormon und Chemikalien in Betracht.

Für den tatsächlichen Gebrauch kann das Mittel steril, für kleiner Mengen in Spritzen, sonst in

Schraubgläsern, Dosen etc. abg -  
packt werden. Zur Anwendung mit Blut der Zusatzstoff n<sup>i</sup>  
kann man auch das Mittel und das Zusatzmitt 1 g trennt  
in fester Form abpacken, und diese werden dann beim  
5 Gebrauch miteinander vermischt.

## 1.2 Feste Füllungen

10 Feste Füllungen werden bei den Fällen verwendet, in  
denen das Mittel nach dem Ein- oder Aufbringen zu einer  
festen, mechanisch belastbaren und formstabilen Masse  
erstarren muß, einen primär dichten Abschluß des  
Defekts bilden muß oder fest am Knochen anhaften muß.

### 15 Funktion

Das Mittel soll den Defekt sofort fest und rand-  
schlüssig ausfüllen, mit dem Knochen schnell fest ver-  
wachsen und im Laufe der Zeit langsam von lebendem  
20 Knochen durchwachsen und teilweise ersetzt werden.  
Wichtig ist je nach Anwendungsgebiet der dichte Ab-  
schluß, der das Eindringen von Keimen verhindert, die  
kraftschlüssige Verbindung zum Knochen bei mechanischer  
Belastbarkeit oder die stabile Form und feste Anhaftung.  
25 Das Bindemittel bildet eine stabile Matrix, in der die  
Carbonatapatitpartikel festgehalten werden, und haftet  
nach dem Abbinden am Knochen an. Die Carbonatapatit-  
partikel an der Oberfläche erlauben ein Anwachsen der  
Füllung im Knochen, bei ausreichender Porosität wird  
30 das Material von lebendem Knochen durchwachsen, eine  
bleibende, nicht resorbierbare Bindemittelmatrix kann  
dabei eventuell in Kauf genommen werden.

Das Mittel ermöglicht einen funktionell  
35 sofort belastbaren Ersatz von Knochenteilen, der lang-  
sam wieder von lebendem Knochen ersetzt oder wenigstens  
durchsetzt wird.

## Beispiel

Beispiele für die Anwendung von festen Füllungen sind das Auffüllen großer Knochendefekte als Infektions-, Verletzungs- oder Tumorfolge, bei denen der verbleibende Knochen nicht mehr ausreichend belastbar ist, Ver-  
5 kitten der Fragmente bei Trümmerbrüchen, freier Knochenaufbau (vgl. Figur 3) sowie Füllungen des Nervkanals im Zahn.

## Zusammensetzung des Mittels

10 Für diesen Anwendungszweck wird ein Pulver oder ein Granulat von Carbonatapatit (feine Pulver für Zahnfüllungen, mittlere Körnungen 0,1 mm für Knochen-  
defekte und Granulate um 1 mm zum Knochenaufbau) ver-  
15 wendet. Als Zusatzstoffe sind bei Körpertemperatur aushärtende, wenig exotherme, ungiftige Bindemittel, wie Acrylate, Polyester, Zemente usw., geeignet, bei sehr geringer Belastung sind eventuell auch Gelier-  
mittel geeignet. Je nach Bindemittel und Körnung kann  
20 der Gehalt an Carbonatapatit 10 bis 50 Gew.-% betragen, abhängig vom spezifischen Gewicht des Bindemittels ergeben sich so 5 bis 80 Gew.-% Carbonatapatit und 95  
bis 20 Gew.-% Bindemittel. Für Nervüberkappungen an  
25 Zähnen eignet sich ein Zusatz von 10 bis 30 Gew.-% Calciumhydroxid.

Das Mittel kann in Form eines Zweikomponenten-Mittels in den Handel gebracht werden. Die eine Komponente besteht aus Carbonatapatit und die zweite Komponente  
30 besteht aus dem Bindemittel. Man kann aber auch fertige Mischungen aus Carbonatapatit und Bindemittel herstellen, die gegebenenfalls weitere Zusatzstoffe enthalten, und diese wie bei 1.1 beschrieben in den Handel bringen. Als Zusatzstoff können die oben erwähnten  
35 Zusatzstoffe sowie zusätzlich Lösungs- und/oder Treib-

mittel zur Erhöhung der Porosität mit verwendet werden.

## 2. Beschichten und Herstellen von Implantaten mit Carbonatapatit

### 2.1 Knochenkontaktschichten

Soll ein Knochenimplantat die guten mechanischen Eigenschaften biokompatibler Materialien mit den idealen bioaktiven Kontakteigenschaften des Carbonatapatits vereinen, ist eine Beschichtung sinnvoll.

#### Funktion

Die Knochenkontaktschicht auf dem Implantat soll dem Lagerknochen eine möglichst knochenähnliche Oberfläche bieten, so daß das Implantat nicht als Fremdkörper erkannt und wie ein frakturiertes Knochenteil fest in das Mineralgerüst des Knochens eingebaut wird. Dabei kommt es nicht auf die Dicke der Kontaktschicht, sondern nur auf die chemische Zusammensetzung der äußersten Molekülschicht an. Wichtig ist weiter die feste Anhaftung an dem Implantatkern. Eine solche Kontaktschicht ermöglicht eine sich schnell bildende, kraftschlüssige Verbindung zwischen Knochen und Implantat, damit werden die Einheilzeiten verkürzt und Lockerungen weniger wahrscheinlich.

#### Beispiele

Jede Art von Knochenimplantaten, einschließlich von Zahnwurzelimplantaten, können mit Knochenkontaktschichten versehen werden. Es ist möglich, ein trockenes Pulver aus Carbonatapatit auf Implantate aus anderen Materialien aufzupressen.

Man kann weiterhin Gemisch aus Carbonatapatit mit den oben unter 1.2 beschriebenen Zusatzstoffen auf Implantate aufbringen. Man kann auch den Implantatkörper erst mit einer Schicht aus reinem Bindemittel und dann mit einem Gemisch, wie es oben unter 1.2 beschrieben wurde, überziehen. Zur Erhöhung des Carbonatapatitgehalts an der Oberfläche kann das beschichtete Implantat vor dem Abhärten des Bindemittels mit Carbonatapatit bestreut oder in Carbonatapatit gewälzt werden.

Implantatkörper aus anderen Materialien können auch durch sogenanntes Sputern oder Kathodenzerstäubungsverfahren, das Plasmaspritzverfahren und isostatisches Pressen mit dem erfindungsgemäßen Mittel beschichtet werden. Eine derartige Beschichtung kann außerdem nach Ionenimplantationsverfahren erfolgen. Beim Sputern wird ein Target aus möglichst reinem Carbonatapatit benutzt. Beim Pressen wird die Schicht erst als Gemisch aus weichem Bindemittel, zum Beispiel Agarose, und feinkörnigem Carbonatapatitpulver oder wässrigen Lösungen aufgebracht.

Zur Herstellung von mit Carbonatapatit überzogenen Implantaten ist weiterhin die chemische Wandlung von Hydroxylapatit in Carbonatapatit, wie sie oben beschrieben wurde, möglich. Implantate, die aus Hydroxylapatit oder hydroxylhaltigen Materialien hergestellt oder mit solchen beschichtet sind, werden mit dem beschriebenen naßchemischen Verfahren an der Oberfläche mit Carbonatapatit beschichtet.

Man kann die fertig beschichteten Implantate im Handel verkaufen.

## 2.2 Herstellung von Implantaten aus carbonatapatithaltigen Materialien

5

10

Sind die mechanischen Anforderungen an ein Knochenimplantat nicht sehr hoch oder soll es im Laufe der Zeit ganz von lebendem Knochen durchwachsen oder ersetzt werden, kann es ganz aus Carbonatapatit oder carbonatapatithaltigem Material hergestellt werden.

15

### Funktion

20

Wie 2.1, zusätzlich kann durch entsprechende Wahl des Bindemittels und/oder der Porosität vollständiges oder teilweises Durchwachsen oder Ersetzen des Implantats durch lebenden Knochen erreicht werden.

### Beispiele

25

Jede Art von Knochenimplantaten, einschließlich Zahnwurzelimplantate, soweit die mechanische Belastbarkeit ausreicht.

30

35

Die Herstellung derartiger Implantate erfolgt aus Carbonatapatit mit Bindemitteln. Die Zusammensetzung des erfindungsgemäßen Mittels ist ähnlich wie oben unter 1.2 beschrieben. Zur Verstärkung können Fasern, Drähte, Gewebe, Geflechte oder Netze eingebracht werden. Diese können beispielsweise aus Metallen, wie Edelmetallen, Stählen oder Titan, oder aus synthetischen und natürlichen Fasern, beispielsweise Kohlenstofffasern, Glasfasern, Whisker, natürlichen und synthetischen Garnen oder aus Tiergeweben gewonnen-



en Fasern, hergestellt sein. Die Herstellung der Implantate erfolgt in entsprechenden Negativformen und gegebenenfalls durch anschließendes Verdichten unter Anwendung von Druck.

5

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

#### B e i s p i e l 1

10 Aus tierischen Knochen werden nach dem in der DE-OS 28 40 064 beschriebenen Verfahren 100 g pulverisierter Hydroxylapatit hergestellt und in einem Becherglas in 1000 ml 1-molarer Natrium-carbonatlösung bei 70°C 100 Minuten gerührt. Der  
15 Bodensatz wird danach in üblicher Weise abgefiltert, einmal in 0,5 l 1 N Salzsäure und dreimal in destilliertem Wasser gespült und abfiltriert.

20 Schließlich wird das Filtrat 60 Minuten im Heißluft-ofen getrocknet. Wie die Figur 5 zeigt, ist schon bei Raumtemperatur nach 100 Minuten in 1-molarer Lösung eine Sättigung von 80% erreicht. Das erhaltene weißliche Pulver besteht aus feindispersen carbonat-haltigen Apatitkristallen, die als Ausgangsprodukt  
25 für das Mittel und die Knochenkontaktschichten verwendet werden.

#### B e i s p i e l 2

30 In ein von unten mit Kohlendioxidgas durchblasenes Gefäß, gefüllt mit 2 l 1-molarer Kaliumcarbonat-lösung, werden bei Raumtemperatur 500 g Hydroxyl-apatitgranulat (Osbonit<sup>R</sup>, Calcitite<sup>R</sup>) zug setzt. Das eingeblasene Gas bewirkt in ständiges Durch-  
35 rühren des Granulats und hält die Lösung mit Carbonationen gesättigt.

Nach 60 Minuten wird das Granulat entnommen und wie in Beispiel 1 beschrieben gespült und getrocknet. Das erhaltene Granulat besteht aus Partikeln, deren Außenschichten in Carbonatapatit umgewandelt wurden und das als Grundmaterial für das Mittel dient.

### B e i s p i e l 3

In 2 l siedendem destillierten Wasser werden 1 Mol Kaliumphosphat und 2 Mol Kaliumcarbonat gelöst und mit Kaliumhydroxyd auf einen pH von 13,0 eingestellt. Zu der Lösung werden 2 Mol Calciumnitrat zugegeben, und unter ständigem Rühren wird die siedende Mischung 60 Minuten rückgespült. Danach läßt man die Lösung 24 Stunden bei 60°C stehen, bevor der Niederschlag abfiltriert, mehrfach mit destilliertem Wasser gespült und 4 Stunden im Heißluftofen bei 120°C getrocknet wird.

Figur 6 zeigt das Infrarotspektrogramm des Produkts, das, wie der Vergleich mit dem Spektrogramm von Sägetierknochen in Figur 7 zeigt, dem Knochen chemisch sehr ähnlich ist. Man erhält ca. 250 g reine Carbonatapatitkristalle, die als Ausgangsprodukt für das Mittel und die Knochenkontaktschichten dienen.

### B e i s p i e l 4

In 2 l siedendem destillierten Wasser werden 1 Mol Kaliumphosphat und 0,2 Mol Natriumcarbonat gelöst, das weitere Vorgehen erfolgt wie in Beispiel 3. Als Produkt erhält man ca. 250 g carbonathaltige Apatitkristalle, die auch in ihrem Natriumgehalt dem Knochenmineral sehr ähnlich sind und als Ausgangsmaterial für das Mittel und die Kontaktschichtungen geeignet sind.

### B e i s p i e l 5

In einen 5-l-Stahldruckbehälter werden 1 kg Hydroxylapatitpulver und 500 g Trockeneis eingefüllt, der Behälter verschlossen, auf 600°C erhitzt und der Druck mit einem entsprechenden Regelventil auf 30 bar eingestellt. Nach 12 Stunden wird der Behälter auf Raumtemperatur abgekühlt, geöffnet und das Carbonatapatitpulver entnommen.

Nach dem Trocknen des Pulvers über 6 Stunden im Heißluftofen bei 150°C erhält man ca. 1 kg reines Carbonatapatitpulver, das als Ausgangsmaterial für das Mittel dient.

### B e i s p i e l 6

Von nach Beispiel 1 oder einem anderen Verfahren hergestelltem carbonathaltigem Apatit oder Carbonatapatit werden 100 g in 100 ml einer 3%igen Agaroselösung eingerührt. Die weitere Verarbeitung und Anwendung erfolgt nach der in der DE-OS 26 57 370 genauer beschriebenen Methode.

Man erhält ein pastöses Material, das zur Füllung von Knochendefekten geeignet ist.

### B e i s p i e l 7

Das nach Beispiel 2 erzeugte Granulat wird mit etwa gleichem Volumen physiologischer Kochsalzlösung versetzt, so daß es gerade nicht zum Übrstehen von Flüssigkeit kommt. Dieses Gemisch wird in Spritzen oder andere Gefäße abgefüllt, luftdicht verschlossen und steril verpackt.

Das so erhaltene Mittel kann während einer Operation

direkt in Knochendefekt eingespritzt oder eingefüllt werden.

#### B e i s p i e l 8

5

Das nach Beispiel 4 hergestellte Pulver wird mit gleichen Gewichtsteilen Knochenzementpolymer vermischt und abgepackt. Das Zusetzen des flüssigen Monomeren erfolgt erst bei der Anwendung nach den Vorschriften des Zementherstellers.

10

Das zunächst pastöse Gemisch kann in Knochen- oder Zahndefekte eingebracht werden und bildet nach kurzer Zeit ein hartes, tragfähiges Material.

15

#### B e i s p i e l 9

Ein Knochenimplantat wird mit dem in der DE-OS 28 40 064 beschriebenen Verfahren mit einer hydroxylapatithaltigen Keramikbeschichtung versehen. Das Implantat wird dann für 24 Stunden in einer 1-molaren Natriumcarbonatlösung bei 70°C eingelegt.

20

Nach dieser Behandlung besteht die Kontaktschicht aus carbonathaltigem Apatit.

25

#### B e i s p i e l 10

Ein in einer Sputeranlage (Kathodenzerstäubungsanlage) in seiner Längsachse rotierendes Zahnwurzelimplantat aus Aluminiumoxid wird mit Partikeln, die aus einem Carbonatapatittarget zerstäubt wurden, beschichtet. Durch die extrem hohe Auftreffgeschwindigkeit dringen die Partikel in die Oberfläche des Implantats ein und haften fest auf diesem. Nach 8 Stunden ist eine geschlossen Beschichtung erreicht.

30

35

Wie das Ergebnis der ESCA-Untersuchung (Elektronen-Spektroskopie für chemische Analysen) zeigt, sind an der Oberfläche eines so beschichteten Aluminiumoxidkörpers keine Aluminiumatome mehr nachzuweisen.

5

#### B e i s p i e l 11

Der Schaftteil einer Hüftgelenksendoprothese aus Edelstahl wird mit dünnflüssigem Knochenzement (Methacrylat) bestrichen und mit nach Beispiel 4 hergestelltem carbonathaltigem Apatitpulver bestreut. Nach dem Abbinden des Zements wird der Vorgang wiederholt, bis eine ausreichend starke, geschlossene Beschichtung erreicht ist.

15

#### B e i s p i e l 12

Ein Gemisch aus 50% Carbonatapatit (nach Beispiel 3), 48,5 % Wasser und 1,5% Agarose wird angeteigt und auf 100 °C erhitzt. In die Negativform für ein Zahnwurzelimplantat wird dieses Gemisch vor dem Abkühlen auf die Geliertemperatur des Agars eingefüllt. Nach dem Erkalten wird das vorgeformte Implantat entnommen und 72 Stunden an Luft bei Raumtemperatur getrocknet. Anschließend wird der Körper nach dem isostatischen Preßverfahren hoch verdichtet.

25

Das so erhaltene Implantat kann direkt als Zahnwurzelimplantat verwendet werden.

30

#### B e i s p i e l 13

Ein Knochentumor im Oberarmknochen wird chirurgisch ausgeräumt und mit dem in Beispiel 8 beschriebenen Material gefüllt. Nach Aushärtung des Zements ist das Füllmaterial sofort mechanisch belastbar und kann einen Teil der Knochenbelastung mittragen, da noch

35

wird im Lauf d r Zeit von lebendem Knochen durchwachsen und ersetzt.

#### B e i s p i e l 14

5

Im Gefolge eines Schienbeinbruches kommt es zu einer Knocheneiterung. Der Herd wird eröffnet, nach Ausräumung des abgestorbenen Knochenmaterials wird der Defekt mit Füllmaterial nach Beispiel 7, das je nach Erregerspektrum mit einem Antibiotikum oder kolloidalem Silber versetzt wird, ausgefüllt.

#### B e i s p i e l 15

15

Bei zu niedrigem Kieferkamm im zahnlosen Kiefer, der einer Vollprothese keinen ausreichenden Halt mehr bietet, wird der Knochen operativ freigelegt, im Frontzahnbereich in Transversalebene durchtrennt, angehoben und mit einem Granulat nach Beispiel 3, versetzt mit etwa gleichem Volumen Frischblut des Patienten, unterfüttert.

20

Nach dem Wundverschluß wird der so aufgebaute Kieferkamm mit einer provisorischen Kunststoffschiene gestützt, nach 3 Wochen kann die endgültige Versorgung mit einer Zahnprothese erfolgen.

25

#### B e i s p i e l 16

30

Bei einem Schenkelhalsbruch eines alten Patienten wird nach Entfernung des Gelenkkopfes und entsprechender Bohrung im Oberschenkelknochen eine wie in Beispiel 11 behandelte Endoprothese zementlos eingesetzt (vgl. Figur 4).

35

Das Implantat ist sofort belastbar und wächst schnell und fest im Knochen an.

B e i s p i e l 17

5 Nach Extraktion eines nicht mehr erhaltbaren Zahnes wird das Zahnwurzelfach im Kieferknochen mit entsprechenden Bohrern ausgeweitet und eine künstliche Zahnwurzel, beschichtet wie in Beispiel 10 beschrieben, implantiert. Nach einer Einheilphase von einigen Wochen wird auf diese die Suprastruktur (Krone) aufgebracht.

B e i s p i e l 18

10 Bei tiefer Zahnkaries, die bis in den Zahnnerf (Pulpa) reicht, wird das kariöse Material vollständig in üblicher Weise entfernt und anschließend der Defekt mit einer Paste, hergestellt aus 10% Calciumhydroxyd,  
15 40% Carbonatapatit, hergestellt nach Beispiel 5, und 50% physiologischer Kochsalzlösung, gefüllt (sogenannte Nervüberkappung).

B e i s p i e l 19

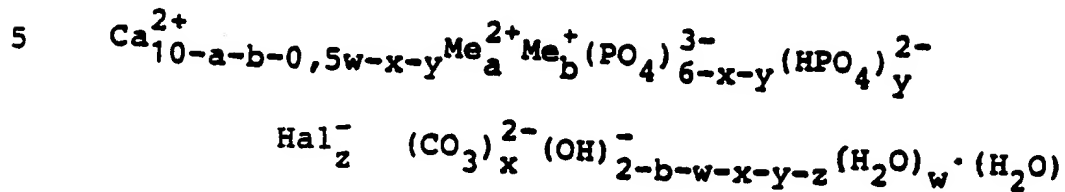
20 Bei einem marktoten Zahn wird der Wurzelkanal sorgfältig ausgeräumt und der Defekt mit einem pastösen Gemisch aus 65% PMMA-Kunststoff und 35% Carbonatapatitpulver nach Beispiel 1 ausgefüllt (sogenannte Wurzel-  
25 füllung).

# P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Mittel zur Füllung von Knochen- und Zahndefekten, zum Knochenaufbau, für Knochenkontaktschichten und für Knochen- und Zahnwurzelersatz, dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß es Carbonatapatit gegebenenfalls zusammen mit körper-  
5 verträglichen Zusatzstoffen und/oder Verdünnungsmitteln enthält.
2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch g e k e n n -  
z e i c h n e t , daß es als körperverträgliche Zusatz-  
10 stoffe organische und/oder anorganische Bindemittel, physiologische Salzlösungen und/oder Medikamente und/oder Hormone enthält.
3. Mittel nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch  
15 g e k e n n z e i c h n e t , daß es 1 bis 100 Gew.-% Carbonatapatit enthält.



4. Mittel nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß es Carbonatapatit der Formel

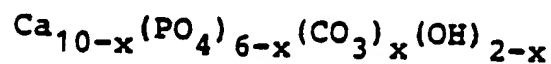


enthält, worin

10

- a die Anzahl der zweiwertigen Metallionen bedeutet und für einen Wert von 0 bis 9,8 steht,
- b die Anzahl der einwertigen Metallionen bedeutet und für einen Wert von 0 bis 1,8 steht,
- 15 w die Anzahl der in das Kristallgitter integrierten Wassermoleküle bedeutet und für 0 bis 1,8 steht,
- x die Anzahl der Carbonationen bedeutet und für einen Wert von 0,2 bis 2 steht,
- y die Anzahl der Hydrogenphosphationen bedeutet und für
- 20 einen Wert von 0 bis 1,8 steht und
- z die Anzahl der Halogenionen bedeutet und für einen Wert von 0 bis 1,8 steht.

5. Mittel nach mindestens einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß es Carbonatapatit der Formel

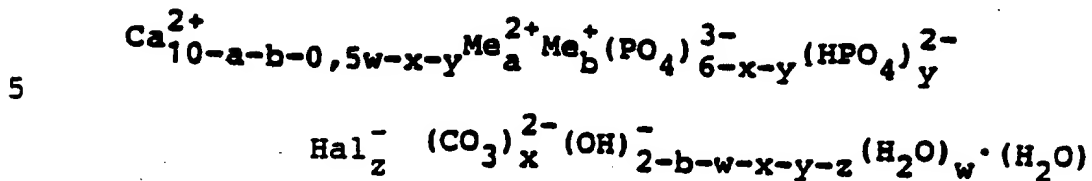


30 enthält, worin x für 0,2 bis 2 steht.

6. Verwendung von Carbonatapatit zur Füllung von Knochen- und Zahndefekten, zum Knochenaufbau, für Knochenkontaktschichten, als Knochenersatz und als Zahnwurzelersatz.

35

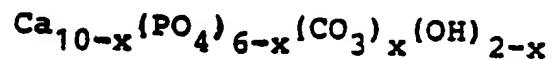
7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Carbonatapatit die Formel



aufweist, worin

- a die Anzahl der zweiwertigen Metallionen bedeutet und für einen Wert von 0 bis 9,8 steht,
- b die Anzahl der einwertigen Metallionen bedeutet und für einen Wert von 0 bis 1,8 steht,
- w die Anzahl der in das Kristallgitter integrierten Wassermoleküle bedeutet und für 0 bis 1,8 steht,
- x die Anzahl der Carbonationen bedeutet und für einen Wert von 0,2 bis 2 steht,
- y die Anzahl der Hydrogenphosphationen bedeutet und für einen Wert von 0 bis 1,8 steht und
- z die Anzahl der Halogenionen bedeutet und für einen Wert von 0 bis 1,8 steht.

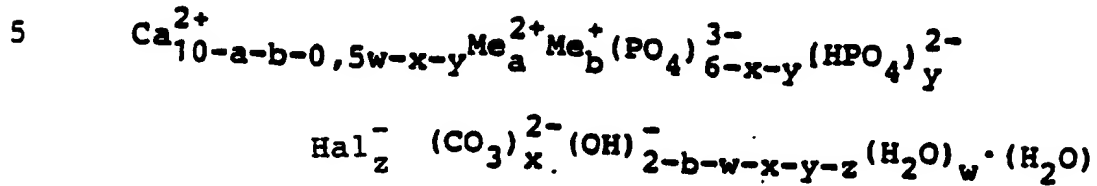
8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß Carbonatapatit der Formel



worin x für 0,2 bis 2 steht, verwendet wird.

- 9. Implantatkörper, dadurch gekennzeichnet, daß er vollständig oder teilweise aus Carbonatapatit besteht oder daß er aus einem für Implantatkörper bekannten Material besteht und vollständig oder teilweise mit einer Schicht aus Carbonatapatit überzogen ist.

10. Implantatkörper nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Carbonatapatit die Formel



worin

10

a die Anzahl der zweiwertigen Metallionen bedeutet und für einen Wert von 0 bis 9,8 steht,

b die Anzahl der einwertigen Metallionen bedeutet und für einen Wert von 0 bis 1,8 steht,

15 w die Anzahl der in das Kristallgitter integrierten Wassermoleküle bedeutet und für 0 bis 1,8 steht,

x die Anzahl der Carbonationen bedeutet und für einen Wert von 0,2 bis 2 steht,

y die Anzahl der Hydrogenphosphationen bedeutet und für einen Wert von 0 bis 1,8 steht und

20

z die Anzahl der Halogenionen bedeutet und für einen Wert von 0 bis 1,8 steht,

aufweist.

25

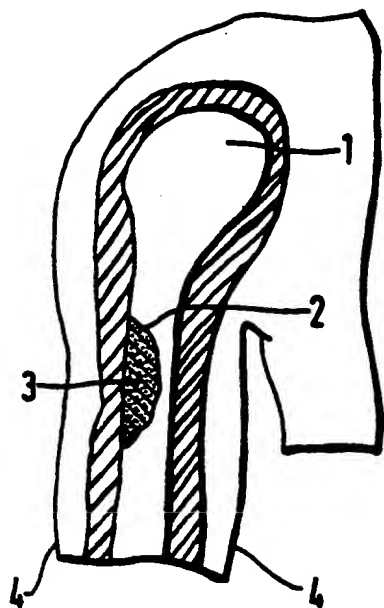


Fig.1

1/4

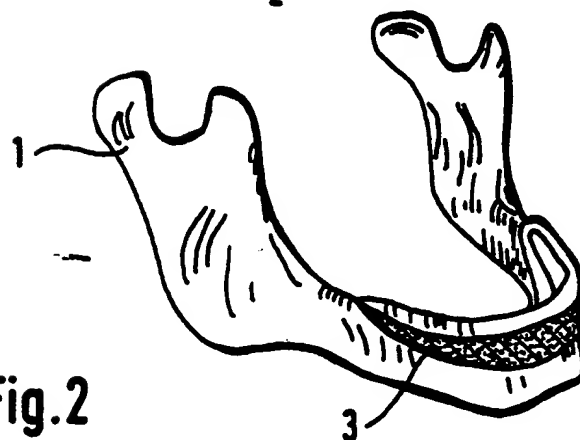
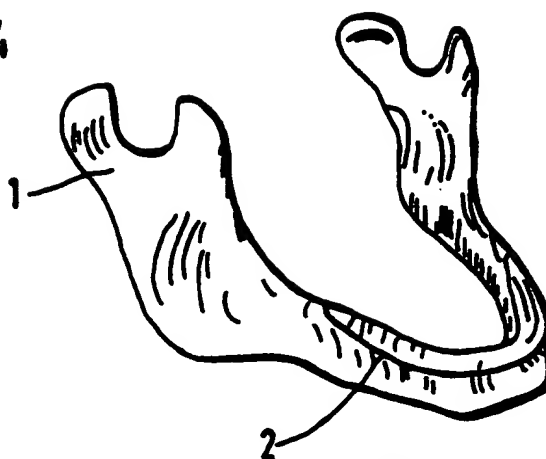


Fig.2

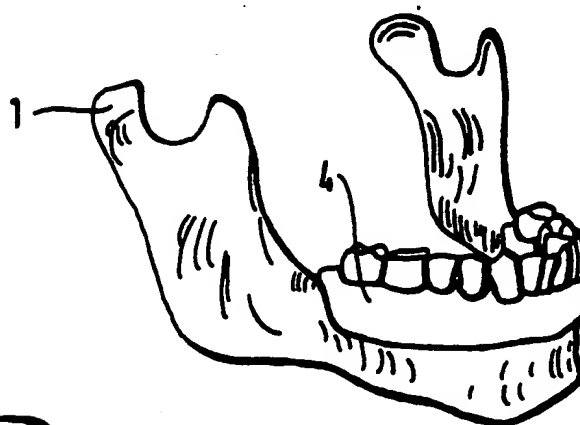
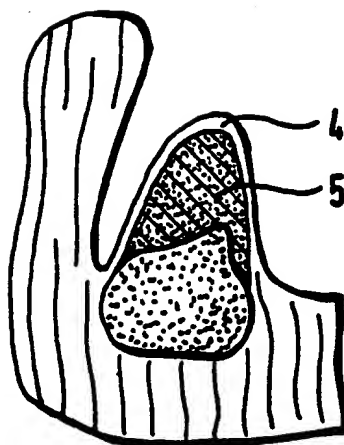
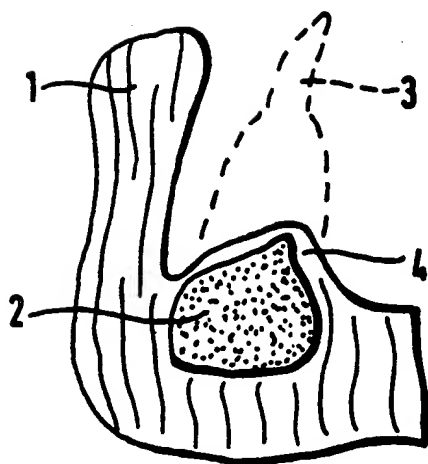


Fig.3



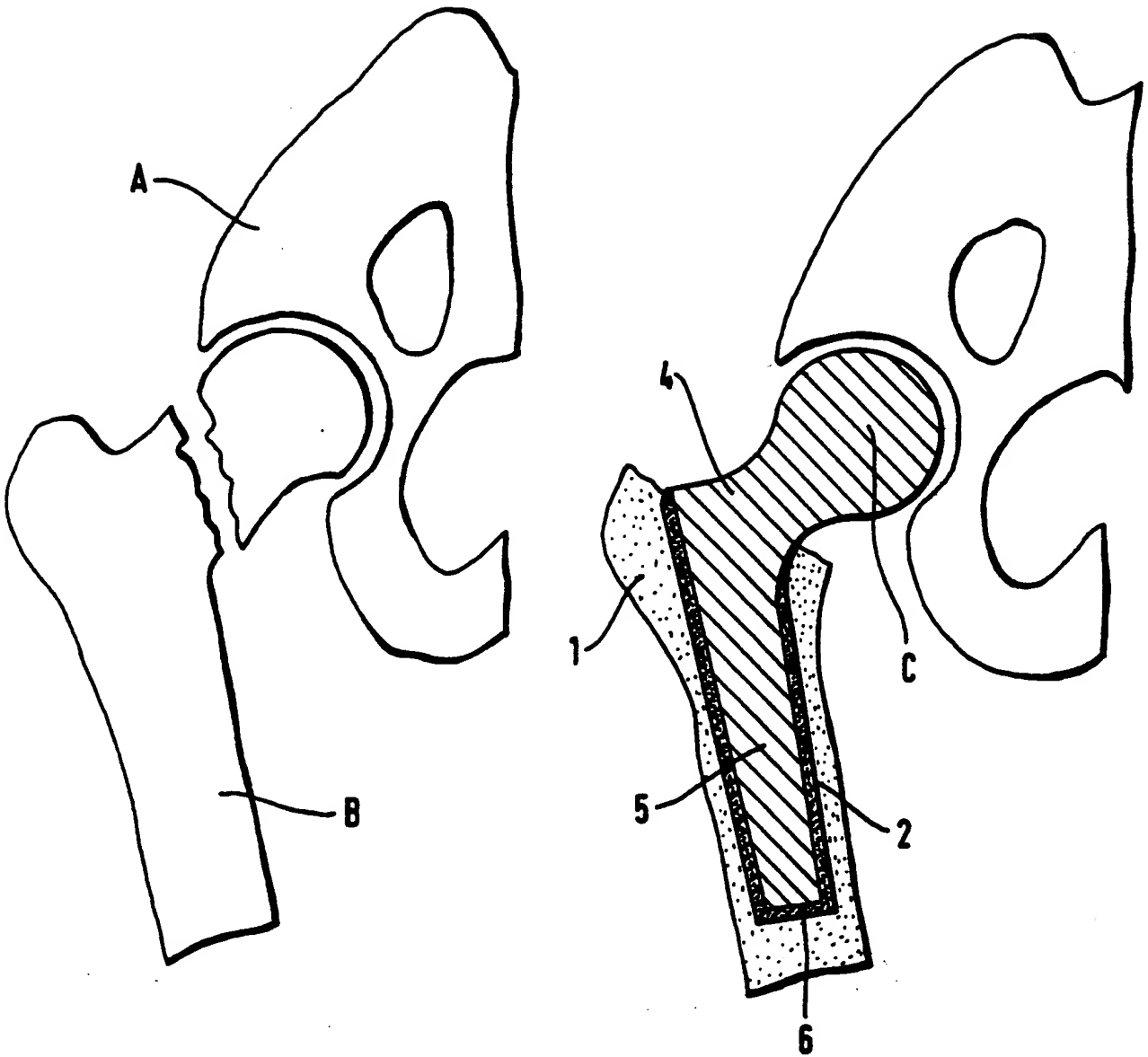


Fig. 4

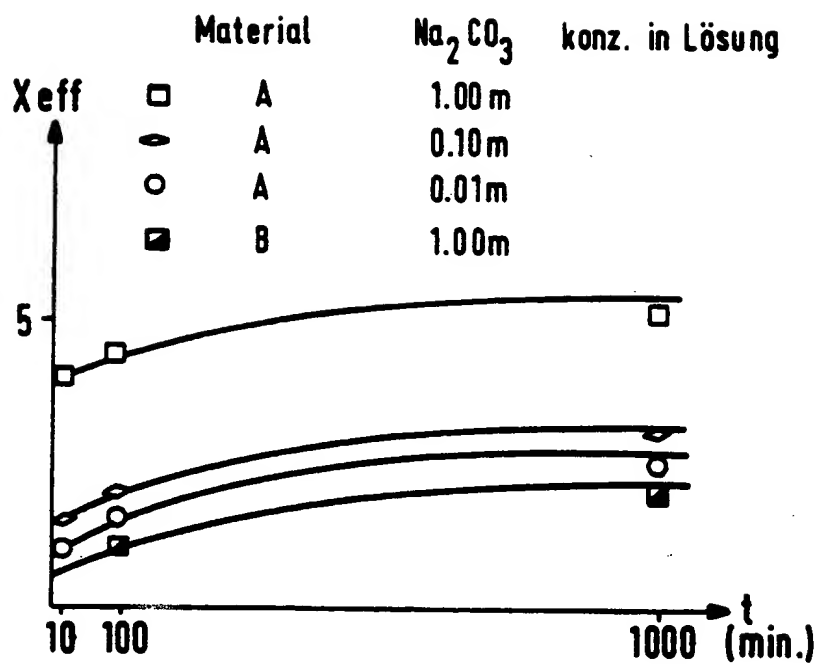


Fig. 5

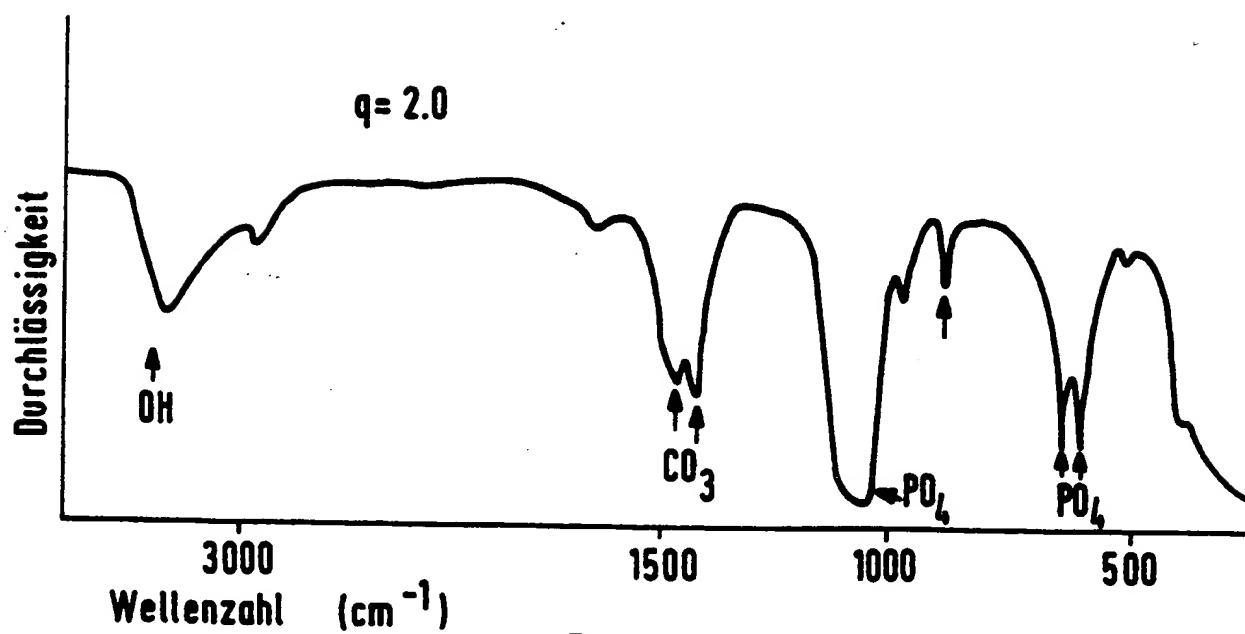


Fig. 6

4/4

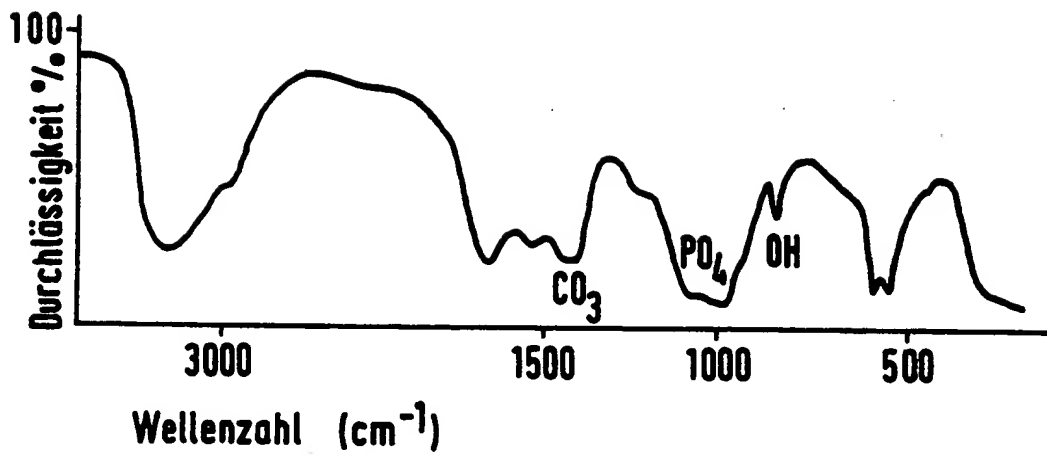


Fig.7

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 85/00437

<b>I. CLASSIFICATION / SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. <sup>4</sup> : A 61 L 27/00; A 61 K 6/06		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. <sup>4</sup>	A 61 L; A 61 K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched *		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *</b>		
Category *	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
X	EP, A, 0104640 (INA SEITO) 04 April 1984, see page 16, lines 1-7; page 20, lines 11-14; claims 1, 4	1, 3, 5; 6, 8, 9
Y	—	2, 4, 7, 10
X	US, A, 3922155 (E. LEITZ) 25 November 1975, see column 9, lines 1-24; column 10, lines 29-35	1, 3, 6, 9
X	DE, A, 2821354 (KUREHA KAGAKU KOGYO) 23 November 1978, see page 3, lines 23, 24	1, 3, 6, 9
X	DE, A, 3038047 (MITSUBISHI) 09 April 1981, see page 7, lines 16-25	1, 3, 6, 9
Y	—	4, 7, 10
X	FR, A, 2223325 (RESEARCH CORP.) 25 October 1974, see page 8, lines 6-10	1, 3, 6, 9
Y	EP, A, 0016906 (MERCK) 15 October 1980, see claims 1-3	2
Y	EP, A, 0058867 (MUNDIPHARMA) 01 September 1982, see claim 1	2
P,X	EP, A, 0120689 (ADVANCE KAIHATSU KENKYUJO) 03 October 1984, see page 4, lines 9-20	1
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>* Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"A" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
17 December 1985 (17.12.85)		17 January 1986 (17.01.86)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
European Patent Office		



INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/EP 85/00437 (SA 10618)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 09/01/86

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0104640	04/04/84	JP-A- 59057970	03/04/84
		GB-A- 2130187	31/05/84
		US-A- 4503157	05/03/85
		JP-A- 59057971	03/04/84
US-A- 3922155	25/11/75	FR-A, B 2230598	20/12/74
		BE-A- 815374	16/09/74
		DE-A, B 2326100	12/12/74
		GB-A- 1441082	30/06/76
		US-A- 3981736	21/09/76
		AT-B- 347616	10/01/79
		CH-A- 613679	15/10/79
DE-A- 2821354	23/11/78	JP-A- 53144194	15/12/78
		US-A- 4222128	16/09/80
		GB-A- 1594428	30/07/81
		CA-A- 1107582	25/08/81
DE-A- 3038047	09/04/81	FR-A, B 2466983	17/04/81
		NL-A- 8005542	10/04/81
		JP-A- 56054841	15/05/81
		GB-A, B 2063841	10/06/81
		US-A- 4429691	07/02/84
		US-A- 4497075	05/02/85
FR-A- 2223325	25/10/74	DE-A, B, C 2416087	07/11/74
		US-A- 3929971	30/12/75
		GB-A- 1455360	10/11/76
		CA-A- 1004026	25/01/77
		JP-A- 50052122	09/05/75
EP-A- 0016906	15/10/80	DE-A- 2905878	28/08/80
		US-A- 4373217	15/02/83
		CA-A- 1162851	28/02/84
		AT-B- E9866	15/11/84
EP-A- 0058867	01/09/82	DE-A- 3106445	04/11/82
		CA-A- 1195615	22/10/85
		DE-A- 3126273	20/01/83
		DE-A- 3133015	10/03/83

For more details about this annex :  
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONAL APPLICATION NO.  
-----

PCT/EP 85/00437 (SA 10618)  
-----

-----	DE-A-	3133016	10/03/83	-----
EP-A- 0120689	03/10/84	JP-A-	59174146	02/10/84
		JP-A-	60055965	01/04/85
		JP-A-	60058154	04/04/85
-----		JP-A-	60092768	24/05/85
-----				-----

---

For more details about this annex :  
see Official Journal of the European Patent Office , No. 12/82

**I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS** (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)<sup>6</sup>

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

Int. Cl.<sup>4</sup> -A 61 L 27/00; A 61 K 6/06**II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE**Recherchierte Mindestprüfstoff<sup>7</sup>

Klassifikationssystem

Klassifikationssymbole

Int. Cl.<sup>4</sup>

A 61 L; A 61 K

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen<sup>8</sup>**III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN<sup>9</sup>**

Art <sup>*</sup>	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>
X	EP, A, 0104640 (INA SEITO) 4. April 1984, siehe Seite 16, Zeilen 1-7; Seite 20, Zeilen 11-14; Ansprüche 1,4	1,3,5,6,8,9
Y	--	2,4,7,10
X	US, A, 3922155 (E. LEITZ) 25. November 1975, siehe Spalte 9, Zeilen 1-24; Spalte 10, Zeilen 29-35	1,3,6,9
X	DE, A, 2821354 (KUREHA KAGAKU KOGYO) 23. November 1978, siehe Seite 3, Zeilen 23,24	1,3,6,9
X	DE, A, 3038047 (MITSUBISHI) 9. April 1981, siehe Seite 7, Zeilen 16-25	1,3,6,9
Y	--	4,7,10
		./.

<sup>\*</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen<sup>10</sup>:<sup>"A"</sup> Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist<sup>"E"</sup> älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist<sup>"L"</sup> Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)<sup>"O"</sup> Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht<sup>"P"</sup> Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist<sup>"T"</sup> Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist<sup>"X"</sup> Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden<sup>"Y"</sup> Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist<sup>"&"</sup> Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist**IV. BESCHEINIGUNG**

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. Dezember 1985

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

17 JAN. 1986

Internationale Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt

Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten

G.L.M. Kroyd nb rg

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	FR, A, 2223325 (RESEARCH CORP.) 25. Oktober 1974, siehe Seite 8, Zeilen 6-10 --	1,3,6,9
Y	EP, A, 0016906 (MERCK) 15. Oktober 1980, siehe Ansprüche 1-3 --	2
Y	EP, A, 0058867 (MUNDIPHARMA) 1. September 1982, siehe Anspruch 1 --	2
P,X	EP, A, 0120689 (ADVANCE KAIHATSU KENKYUJO) 3. Oktober 1984, siehe Seite 4, Zeilen 9-20  -----	1

-----  
**INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/EP 85/00437 (SA 10618)**  
 -----

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Daten des Europäischen Patentamts am 09/01/86

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0104640	04/04/84	JP-A- 59057970 GB-A- 2130187 US-A- 4503157 JP-A- 59057971	03/04/84 31/05/84 05/03/85 03/04/84
US-A- 3922155	25/11/75	FR-A, B 2230598 BE-A- 815374 DE-A, B 2326100 GB-A- 1441082 US-A- 3981736 AT-B- 347616 CH-A- 613679	20/12/74 16/09/74 12/12/74 30/06/76 21/09/76 10/01/79 15/10/79
DE-A- 2821354	23/11/78	JP-A- 53144194 US-A- 4222128 GB-A- 1594428 CA-A- 1107582	15/12/78 16/09/80 30/07/81 25/08/81
DE-A- 3038047	09/04/81	FR-A, B 2466983 NL-A- 8005542 JP-A- 56054841 GB-A, B 2063841 US-A- 4429691 US-A- 4497075	17/04/81 10/04/81 15/05/81 10/06/81 07/02/84 05/02/85
FR-A- 2223325	25/10/74	DE-A, B, C 2416087 US-A- 3929971 GB-A- 1455360 CA-A- 1004026 JP-A- 50052122	07/11/74 30/12/75 10/11/76 25/01/77 09/05/75
EP-A- 0016906	15/10/80	DE-A- 2905878 US-A- 4373217 CA-A- 1162851 AT-B- E9866	28/08/80 15/02/83 28/02/84 15/11/84
EP-A- 0058867	01/09/82	DE-A- 3106445 CA-A- 1195615 DE-A- 3126273 DE-A- 3133015	04/11/82 22/10/85 20/01/83 10/03/83

Für näher Einzelheiten zu diesem Anhang :  
 siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82

		DE-A-	3133016	10/03/83
EP-A- 0120689	03/10/84	JP-A-	59174146	02/10/84
		JP-A-	60055965	01/04/85
		JP-A-	60058154	04/04/85
		JP-A-	60092768	24/05/85

---

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang :  
siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82